

L'urticaire, une manifestation du lupus erythémateux disséminé

THÈSE

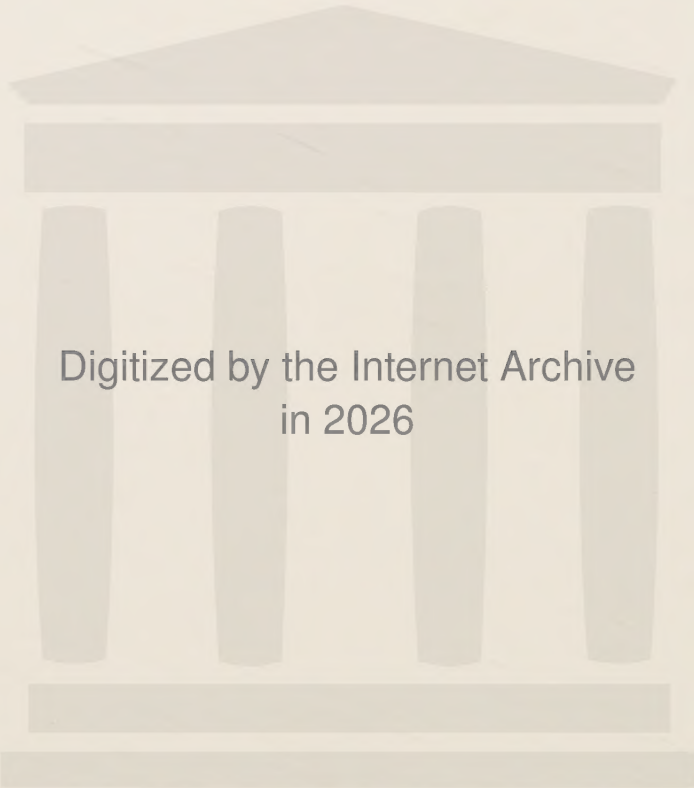
présentée à la faculté de médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Markus Nikolaus PAZELLER
de —
Tarasp (GR)

Thèse N° 3754





Digitized by the Internet Archive
in 2026

L'urticaire, une manifestation du lupus erythémateux disséminé

THÈSE

présentée à la faculté de médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Markus Nikolaus PAZELLER

de

Tarasp (GR)

Thèse N° 3754



La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Paul Laugier autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 31 mai 1979

Le doyen:

André Cruchaud

Thèse No 3754



PLAN

1. Introduction.
2. Historique.
3. Etude clinique.
4. Observations personnelles.
5. Discussion: a) fréquence de l'urticaire dans le
 lupus erythémateux disséminé.
 b) caractéristiques de l'urticaire
 dans le lupus erythémateux disséminé.
 c) critères de diagnostique
6. A distinguer de "nouveaux syndromes".
7. Déficience héréditaire en C4 ?
8. Conclusions.
9. Références.

* * * * *

 * * *

 *

L'urticaire, une manifestation du lupus erythémateux disséminé

THÈSE

présentée à la faculté de médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Markus Nikolaus PAZELLER

de

Tarasp (GR)

Thèse N° 3754



La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Paul Laugier autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 31 mai 1979

Le doyen:

André Cruchaud

Thèse No 3754

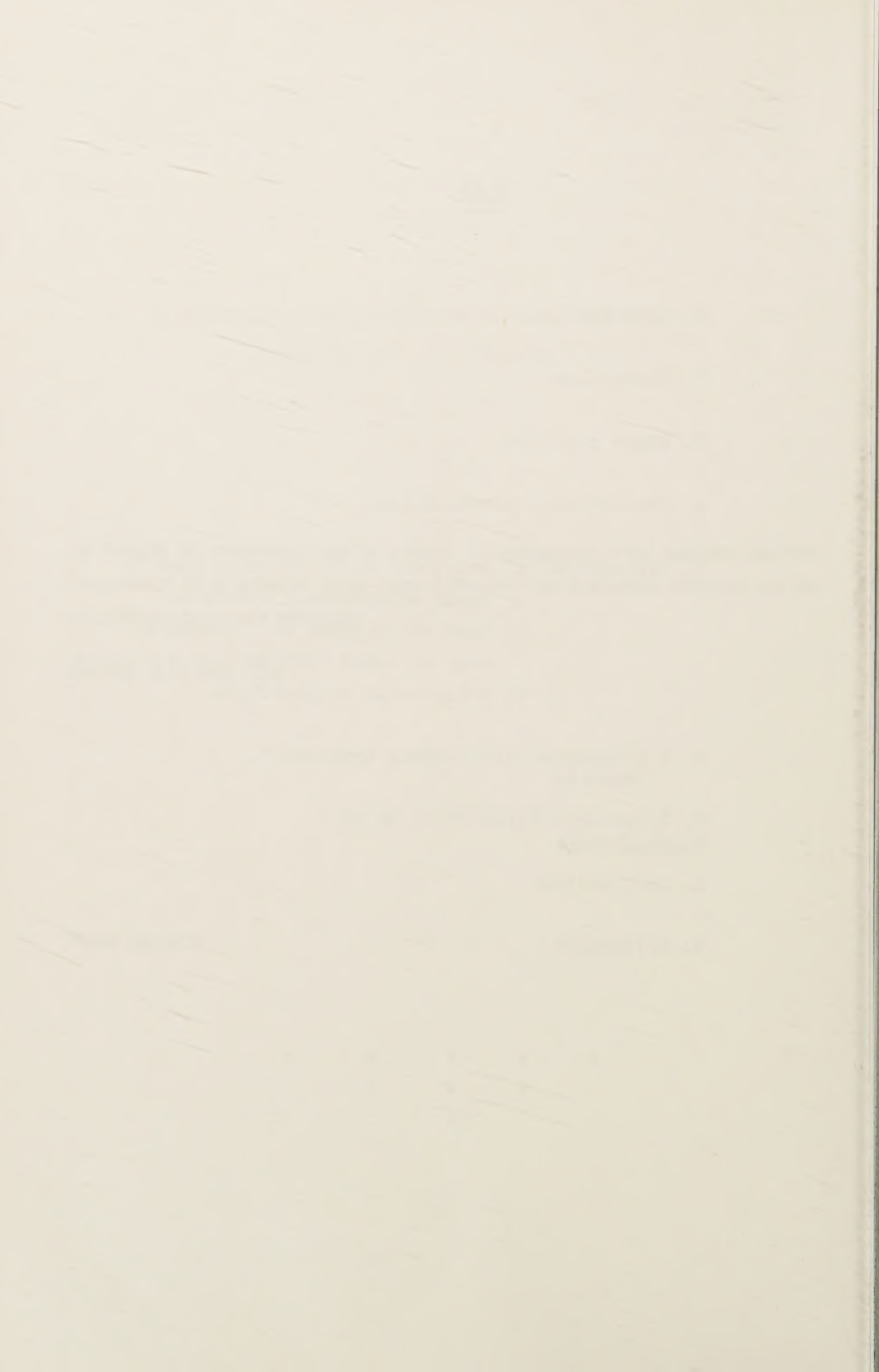
PLAN

1. Introduction.
2. Historique.
3. Etude clinique.
4. Observations personnelles.
5. Discussion: a) fréquence de l'urticaire dans le
 lupus erythémateux disséminé.
 b) caractéristiques de l'urticaire
 dans le lupus erythémateux disséminé.
 c) critères de diagnostique
6. A distinguer de "nouveaux syndromes".
7. Déficiência héréditaire en C4 ?
8. Conclusions.
9. Références.

* * * * *

 * * *

 *



INTRODUCTION

=====

Il est bien connu que les lésions cutanées du lupus érythémateux disséminé sont extrêmement variées et qu'elles peuvent prendre pratiquement n'importe quel aspect. Il n'est alors pas étonnant que ce polymorphisme puisse bien souvent provoquer la perplexité du médecin. Il est évident que certaines manifestations sont plus fréquentes que d'autres. Il suffit de s'en référer aux grandes séries rapportées dans la littérature (Dubois (16), Harvey (30), Larsen (44), Haserick, Miescher (51)...).

La lésion la plus fréquente et la plus caractéristique est un érythème atteignant électivement le visage, mais aussi parfois simultanément d'autres régions. Dans les cas aigus, surtout à leur début, les zones atteintes sont souvent congestives, rouges ou rose-lilacées, plus ou moins télangiectasiques, discrètement kératosiques, souvent mal délimitées, variables d'une semaine à l'autre. Sur le visage, les taches érythémato-oedémateuses sont disséminées sur les joues, le nez, le front, les paupières, le lobe des oreilles et les régions rétroauriculaires. La topographie en vespertilio est typique, apparaissant souvent après exposition solaire, mais elle est constatée plus fréquemment dans le lupus érythémateux chronique. On peut noter également une légère bouffissure du visage et un discret oedème sous-palpébral. Mais l'érythème peut également être diffus d'emblée, ou secondaire à la coalescence d'éléments isolés, avec ici encore une composante oedémateuse. De-gos insiste sur l'importance de la localisation sur les faces palmaires et plantaires de macules érythémateuses pures, accompagnées souvent de télangiectasies.

En dehors de ces lésions assez communes, tous les types de manifestations cutanées ont été rapportés, y compris l'urticaire. La difficulté, ici est d'établir avec certitude la re-

lation étiopathogénique entre la maladie de base et l'éruption urticarienne.

Nous étudierons 4 cas observés à la Clinique Dermatologique de Genève, qui tous présentaient ce type de lésions, objet de notre travail, en insistant sur cette manifestation initiale fréquente du lupus érythémateux disséminé qu'est l'urticaire.

C'est incontestablement Rayer qui, le premier, entrevit le lupus érythémateux et le décrivit dans les deux éditions de son traité théorique et pratique des maladies de la peau (1827. 1835) sous le nom de flux sébacé, maladie spéciale des follicules sébacés. A la même époque, Bielt, dans son abrégé pratique des maladies de la peau (1828), distingue le premier les deux grandes variétés du lupus érythémateux qu'il sépare sous le nom de dartre rongeante qui détruit en surface et d'érythème centrifuge, Pautrier (57).

Hébra cependant en 1845 décrit sa "séborrhée congestive" qui correspond certainement à notre lupus érythémateux.

Cazenave en 1851 fait le premier remarquer que l'érythème centrifuge est une variété de lupus et lui donne le nom de lupus érythémateux.

Devergie, en 1854, crut décrire une nouvelle maladie qu'il baptisa "herpès crétacé" et qui correspond en somme aux formes fixes du lupus érythémateux, à la dartre rongeante qui détruit en surface de Bielt.

Kaposi, en 1872, décrit pour la première fois une forme aiguë associées à des manifestations toxiques et cutanées qu'il appelle "Erysipelas perstans faciei.

Osler en 1895, rapporte des cas à évolution viscérale maligne sans atteinte cutanée, et Jadassohn insiste dans son manuel sur les atteintes articulaires, séreuses, muqueuses et rénales. Ainsi, avant le début du siècle avait-on la notion que le lupus érythémateux pouvait être tantôt fixe, discoïde comme Darier appellera cette forme, tantôt centrifuge, et surtout savait-on que certains lupus pouvaient s'accompagner de manifestations systémiques.

Au vingtième siècle, l'attention sur les effets systémiques du lupus érythémateux sera à nouveau éveillée par les communications de Libman et Sacks en 1924 (description de l'endocardite non bactérienne) et par l'étude clinique et pathologique de Baehr-Klemperer et Schiffrin (23 cas de lupus érythémateux) en 1935.

Klemperer reprend en 1950 le terme de "maladies du collagène créé par Pautrier en y incluant des affections de pathogenèse inexpliquée avec manifestations pathologiques du tissu conjonctif. En 1952, Hargraves décrit le phénomène lupus érythémateux (LE).

Il aura fallu attendre que se fasse la séparation nette entre les formes aiguës disséminées et les formes chroniques avant qu'apparaissent les premières descriptions d'éruptions urticariennes dans le lupus érythémateux. On peut cependant évoquer que Cazenave, en 1851 déjà, décrivait une forme superficielle de lupus érythémateux touchant préférentiellement la femme et ressemblant, surtout à son début, à de l'urticaire ou à des engelures (John Talbott).

Les premiers cas indubitables sont décrits par Gold (23) en 1954 et par de Graciansky (26) en 1956, qui rapportent trois cas de lupus érythémateux disséminé avec des lésions papuleuses d'allure ortiée, non prurigineuses. De Graciansky, déjà, note que l'éruption de morphologie exceptionnelle paraît être un signe de dissémination ou d'exacerbation du lupus érythémateux.

Grupper et Marcel (28) en 1966, dans leur classification des manifestations cutané-muqueuses lupiques placent l'urticaire dans les lésions lupiques relativement spécifiques. De même Sönnichsen (68) mentionne la possibilité de composantes urticariennes de l'érythème dans les lésions cutanées typiques.

3. ETUDE CLINIQUE

=====

Les quatre patientes ont été hospitalisées à l'hôpital cantonal de Genève. Sur ces quatre, deux ont été observées lors de plusieurs hospitalisations dans le service de dermatologie (cas n° 2 et 3). Le cas n° 1 est une étude de dossiers concernant plusieurs séjours en médecine. Le cas n° 4 a été examiné à plusieurs reprises pendant son hospitalisation dans le service de la clinique médicale.

Les quatre cas sont de sexe féminin. Leur pays d'origine est la Suisse, l'Italie, le Maroc et la France. L'âge de ces personnes au moment de la première poussée urticaire en rapport avec la maladie lupique a été respectivement de 25, 33, 28 et 38 ans. Le moment d'apparition de l'urticaire est très variable selon les cas. Chez la patiente n° 2 l'urticaire s'est manifestée franchement comme symptôme initial suivi peu après d'une polysymptomatologie suggestive de lupus. Cette patiente a refait par la suite d'autres poussées d'urticaire en association à d'autres symptômes. L'urticaire du cas n° 1 s'est également manifestée précocément, avant que le diagnostic de lupus érythémateux disséminé n'ait été posé; cependant l'existence d'un lupus discoïde était connu depuis 5 ans. L'urticaire est apparue pour la première fois sous forme de poussées brèves associées à de la fièvre. Dans le cas n° 3 ce n'est que plusieurs mois après le début de la maladie qu'a eu lieu la première poussée. Enfin dans le cas n° 4 l'urticaire ne s'est manifestée qu'une seule fois et ceci après plusieurs années d'évolution.

La morphologie de l'éruption est caractérisée par des éléments rouges, oedématisés, de taille variable allant de quel-

ques millimètres à un centimètre, mais présentant une grande tendance à confluer et à donner des placards surélevés à bords circinés. Les efflorescences persistent généralement quelques heures puis elles changent d'emplacement. Le prurit n'est pas constant, de même que l'exacerbation lors de l'exposition au soleil.

L'histologie et l'immunofluorescence sont compatibles avec les altérations observées dans le lupus erythémateux disséminé.

D'autre part, on retrouve chaque fois les critères de diagnostic tout à fait suffisants pour poser le diagnostic de lupus erythémateux disséminé.

	Cas n° 1	Cas n° 2	Cas n° 3	Cas n° 4
<u>Morpho- logie</u>	placards légèrement rouges, oedémateux, par place infiltrés. Efflo- rescences mobiles, par- fois circonscrites ou en cocards.	éléments rouges, suré- levés, oedémateux. Tendance à confluer en plaquards, par place circonscrites. Mobiles.	papules urticariennes, rouges. Taille allant de 2 mm à 1 cm. Peu de tendance à la confluence Associé parfois à de l' oedème de Quincke. Mobile	éléments érythémateux. taille de 1 cm. Grande tendance à con- fluer. Aspect circonscrit. Pigmentations après guérison. Mobiles.
<u>Locali- sation</u>	avant-bras, visage, dos.	visage, dos, fesses, cuisses.	membres inférieurs, abdomen, région lombaire avant-bras, visage.	cuisses, fesses, bas ventre.
<u>Subject.</u>	modérément prurigineux	prurit au début, puis peu prurigineux	prurigineux	prurit intense
<u>Durée</u>	quelques heures	plusieurs heures à plusieurs jours	2 à 3 jours	quelques heures à plusieurs jours
<u>Fréquence</u>	souvent quotidienne pendant plusieurs sem.	quotidienne pendant plusieurs semaines	presque quotidienne pendant plusieurs jours	quotidienne sur plu- sieurs semaines
<u>Exposi- tion sol.</u>	exacerbation	peu d'influence	aggravation nette	pas d'aggravation
<u>Histolo- gie</u>	alteration de JDE, infil- trats polynucléaires et monocytes dans le derme. caryoclasie.	oedème du derme. Discr. dislocation de JDE. Di- latation capillaire. Infiltrat perivasc. Vascularite. Caryoclasie.	discrete lésion JDE. Infiltrat dermique de mononucléaires.	Infiltrat de polynuclé- aires et de lympho- histiocytes perivasc. et sous la basale.

Immuno-

fluorescence

Cas n° 1

Dépôts d'IgG, IgA, IgM
et de C3 dans la
JDE (image compatible
avec un lupus erythé-
mateux disséminé).

Cas n° 2

Dépôts d'IgG, IgM et
de complément à la JDE
en peau saine et malade
Dépôts d'IgM-C3 dans
les parois vasculaires
(= compatible).

Cas n° 3

Dépôts d'IgG, IgM et
C3 à la JDE en peau
saine et malade (= com-
patible).

Cas n° 4

Présence d'IgM dans la
région de la basale en
peau saine et malade
(= compatible).

Cas No 1. - Mme R.A.G., 1945.

Antécédents familiaux : parents, deux soeurs et deux frères sans antécédents particuliers.

Antécédents personnels : 1965 hospitalisée pour un abcès péri-néal. Extraction dentaire complète pour caries (prothèses dentaires).

Affection actuelle : dans la même année on diagnostique un lupus érythémateux discoïde à forme congestive sur les joues et le nez, confirmé histologiquement. Traitement antimalarique pendant un an sans succès. Seconde biopsie en 1970 : même diagnostic. Depuis juillet 1970, fréquentes poussées urticariennes sur les membres sans facteur déclenchant évident, associées à des poussées fébriles. Quatre bronchopneumonies récidivantes accompagnées de poussées fébriles à 40° et de céphalées intenses. Première hospitalisation en novembre 1970 dans un état de choc toxi-infectieux. On diagnostique un lupus érythémateux disséminé sur la base d'une atteinte cutanée, d'une atteinte pleuro-pulmonaire gauche (diminution des volumes pulmonaires et des fonctions mécaniques à 40% et de la capacité de diffusion de 50%), d'une atteinte hématologique (anémie hémolytique, leucopénie et thrombopénie) et d'une atteinte rénale (albuminurie 24h à 140 mg, leucocyturie, clearance à la créatinine 43 cc/mn, clearance EDTA 54 cc/mn, clearance Hippuran 556,8 cc/mn, fraction filtrée 9,7%, créatinine et azote uréique sériques normaux. Biopsie rénale : glomérulonéphrite discrètement proliférative avec importants dépôts d'IgG et de complément dans les membranes basales. Sur les téguments on notait des lésions érythématosquameuses par place hypo- ou hyperpigmentées sur les joues et le nez, des cheveux secs et clairsemés. On assiste à de fréquentes poussées généralisées, le plus souvent urticariennes ou évoquant parfois des nouures. Pas de facteurs déclenchants sauf

une fois où l'on a fortement suspecté une toxidermie à l' Ampicilline (érythrodermie partiellement purpurique), les rosettes pour l'Ampicilline étaient d'ailleurs positives. Découverte de candida dans la bouche et les expectorations.

Examens complémentaires: VS 136, cellules LE positives, facteur antinucléaire 1/20, anticorps antiDNA 1/1, diminution de CH50 et C3, Coombs direct positif (autoanticorps type gammaG ne fixant pas le complément), agglutinines froides 1/8, facteurs rhumatoïdes et sérologie syphilitique négatifs.

On institue un traitement par Prednisone (d'abord 75 mg par jour) et par Azatioprin (Imurel) 100 mg par jour. Par la suite, sulfate d'Hydroxychloroquin (Plaquenil) à cause de l'apparition de placards légèrement rouges, infiltrés, oedémateux, modérément prurigineux, mobiles, sensibles, localisés aux avant-bras, sur le visage et le dos, par places circinés ou en cocarde.

1971: deuxième hospitalisation pour contrôle. Persistance autant des lésions érythématosquameuses faciales et du décolleté que de l'urticaire des membres supérieurs. Muguet buccal. La maladie lupique est toujours active avec un complément bas; l'atteinte rénale s'est aggravée (augmentation nette de la prolifération endocapillaire à la biopsie rénale). Un essai de traitement à l'Améthoptérine (Méthotrexate) aboutit à une thrombopénie grave et un traitement au Cyclophosphamide (Endoxan) à une leucopénie.

1972: nouvelle poussée d'érythème du visage et du décolleté par photosensibilisation nécessitant un séjour en chambre à vitres filtrant les rayons ultraviolets.

1973: apparition d'une hypertension artérielle modérée et aggravation de la protéinurie à 600 mg/24h. Traitement par régime sans sel et par diurétiques. Réapparition en été d'une éruption urticarienne très rebelle. Une investigation allergologique permet d'exclure une origine médicamenteuse. Cependant on constate toujours le muguet buccal et vaginal avec des précipitines

positives pour candida. On tente sans succès un traitement à la Nystatin (Mycostatine). Le traitement par Tetracosactid (Synacthen) et par antihistaminiques reste inefficace.

1975: nouvelle exacerbation de l'urticaire. Hospitalisation pour investigations. La biologie indique alors que la maladie lupique est en poussée avec une VS à 70, une hypergammaglobulinémie, une chute de CH50, C3, C4, Clq et une augmentation des anticorps antiDNA et du facteur antinucléaire. La protéinurie est à 1,1 g/24h, la clearance EDTA à 59 ml/mn, l'Hippuran à 469 ml/mn, la fraction filtrée à 12,6 %. On retrouve des candida aux frottis de gorge et d'anus et les précipitines sont encore positives. Des tentatives répétées d'éradication de la candidose, allant jusqu'à une cure d'Amphotéricine intraveineuse n'ont pas de succès.

Février 1976: hospitalisation pour embolie pulmonaire traitée par anticoagulation. Un traitement par Phenoxyméthyl-pénicilline (Stabicilline) pour un état fébrile est bien supporté.

Depuis lors, l'état de la patiente est stationnaire. La réduction des doses de Dexamethasone permet une discrète amélioration du syndrome de Cushing, mais au prix d'une tendance à l'aggravation des paramètres biologiques du lupus érythémateux disséminé. Les poussées urticariennes persistent quotidiennement pendant toute la période d'observation avec nette tendance à l'exacerbation après exposition solaire.

Août 1977: début d'un traitement par Levamisol à la place de l'Azatioprin. Vingt jours après, apparition d'une toxidermie de type Stevens-Johnson (lésions vésiculo-bulleuses de la bouche et des organes génitaux externes) nécessitant l'hospitalisation. Les tests de transformation lymphoblastique restent négatifs. Une biopsie d'un élément ortié montre une altération discrète de la jonction dermo-épidermique avec d'importants infiltrats de polynucléaires et de monocytes dans le derme avec caryorexie et pycnose, zones de nécroses.

A l'immunofluorescence: dépôts granulaires d' IgG, IgA, IgM et de C3 au niveau de la jonction dermo-épidermique. Pas de dépôts dans les vaisseaux.

Cas No 2 - Mme R.A. 1944

Patiente de 34 ans, sans antécédents familiaux particuliers.

1969 : appendicectomie compliquée en post-opératoire d'un abcès intrapéritonéal.

1973 : tbc pulmonaire bacillaire traitée par Streptomycine - Isoniazid - Ethambutol, puis Isoniazid - Ca de benzoyl paramino-salicylique, en tout pendant 18 mois. A la même période : interruption de grossesse (indication : traitement antituberculeux).

1975 : fausse couche au 5^{me} mois.

1976 : suspicion de rubéole (avril). Par la suite, fatigue et anémie avec leucopénie : traitement martial.

Décembre 1976 : éruption de papules érythémateuses très prurigineuses localisée sur le visage, le siège et les cuisses. En même temps, éruption vésiculeuse en bouquets sur la cuisse gauche et le vagin : herpès. Traitement par petites doses de Prednisone amenant la guérison.

Janvier 1977 : réapparition de plaques ortiées fixes, prurigineuses, localisées sur le visage, le tronc et les cuisses, associées à un état fébrile à 40°, des polyadénopathies, une pharyngite, une conjonctivite, un epistaxis, des myalgies, des arthralgies, des céphalées rétro-orbitaires et frontales et une raideur de la nuque. La patiente est hospitalisée avec une suspicion de méningite virale ou une virose accompagnée d'un méningisme. A l'entrée, on constate un état général réduit, des adénopathies sensibles à toutes les aires ganglionnaires, un pharynx rouge, une légère hépatomégalie, une raideur de nuque et des arthralgies-myalgies diffuses. Sur la peau : placards urticariens érythémateux, prurigineux, par places circinés, parfois hyperkératosiques sur le dos, les cuisses, le front et les pommettes.

Les examens paracliniques révèlent : VS 58/94, leucocytes 2'900, anémie ferriprive (Hb 9,6 g%, Ht 28%, fer 0,31, Transferrine 1,55), sérologie virale : fortement anticomplémentaire, Hémagglutination pour rubéole : 80 (infection antérieure). Hépatitis B (AG-Hbs) et Paul-Bunell négatifs. Cytomégalovirus positif 1 : 8 (infection antérieure). Augmentation des gammaglobulines (IgG et IgA) à l'immunoélectrophorèse, présence de nombreuses cellules LE,

facteur antinucléaire positif à 1/160 homogène, anticorps anti-DNA natifs 67% (norm. 0-10), au test de Farr DNA dénaturé 37 (norm.3), natif 39 (norm. 2), CH50 16 U (norm. 36-52), C3 32 (no 100 $\pm$ 32), C4 25 (no 100 $\pm$ 52), Clq 12 (no 100 $\pm$ 46), C3PA (pro-perdine facteur B) 110 (no 100 $\pm$ 32), binding test 75 (no négatif).

Sédiment urinaire: discrète albuminurie, quelques leucocytes.

Protéinurie de 24h 340 mg. Ces résultats permettant de poser le diagnostic de lupus érythémateux disséminé, on pratique, pour décision thérapeutique et évaluation de l'atteinte, une biopsie rénale: glomérulonéphrite diffuse, proliférative, mésangiale de faible intensité, compatible avec un lupus érythémateux disséminé.

A l'immunofluorescence: dépôts intenses, diffus, granulaires confluents, essentiellement mésangiaux, quelques dépôts membranaires de C3 et de Clq. Quelques dépôts artériolaires de Clq. Dépôts d'intensité moyenne à faible, granulaires diffus membranaires et mésangiaux d'IgG et d'IgM.

Une biopsie ganglionnaire montre l'image d'une vascularite aiguë (infiltrats pariétaux par polynucléaires des veines, des lymphatiques et de quelques artères).

L'histologie de biopsies cutanées montre un épiderme aminci, avec de nombreux bouchons épidermiques, un oedème du derme papillaire, une discrète dislocation de la couche basale par places hyalinisée, ailleurs dislocation de la couche basale. Ectasie des capillaires superficiels, infiltrat perivascularaire, lymphohistiocytaire et polynucléaire avec quelques images de cytoclasie et de caryoclasie. Dans un autre prélèvement, oedème considérable du derme papillaire et du derme superficiel, les capillaires sont largement dilatés avec nécrose fibrinoïde de la paroi. Infiltrat lymphocytaire diffus avec quelques polynucléaires et caryoclasie, localisé principalement autour des vaisseaux. Plus profondément autour des vaisseaux, présence de nombreux éosinophiles.

A l'immunofluorescence (peau): aspect identique de la peau lésée et de la peau saine: dépôts granulaires importants d'IgG,

d'IgM et de C3 à la jonction dermo-épidermique. Quelques dépôts d'IgM-C3 dans la paroi de petits vaisseaux sous-épidermiques.

La patiente est mise en traitement par corticostéroïdes, Azatioprin et Isoniazid.

L'évolution est marquée par des poussées récidivantes d'urticaire, durant quelques heures et étendues à tout le corps. En août 1977, une poussée plus importante nécessite l'hospitalisation. Cette fois, les lésions d'urticaire sont associées à de petits décollements bulleux généralement situés sur les papules urticariennes évoquant l'érythème polymorphe. Aggravation des valeurs biologiques, notamment abaissement du complément et augmentation des anticorps antiDNA. On introduit l'Amethopterin (Methotrexate). En novembre 1977: hospitalisation pour une poussée de polyarthrite avec polysynovite, myalgies et état fébrile. On pose le diagnostic de polyarthrite lupique avec atteinte myogène en foyer, réagissant bien au traitement d'acide acétylsalicylique (Enterosarine) 3g par jour.

En janvier 1978: nouvelle hospitalisation, cette fois dans un état toxique grave, la patiente étant cyanosée, tachypnéique et fébrile à 40,8°. On diagnostique une bronchopneumonie d'origine probablement lupique et infectieuse (hémophilus influenza dans les cultures d'expectoration et les hémoculture; pneumocoques sur Gram). Pendant l'hospitalisation, flambée de la maladie lupique avec récurrence de l'urticaire diffuse, peu prurigineuse, cette fois encore accompagnée de quelques petites bulles. En même temps, arthrite des genoux et de l'articulation métacarpophalangienne du pouce droit, candidose buccale et oesophagienne. Décompensation cardiaque droite avec oedèmes malléolaires importants. Pendant le séjour, ascension des anticorps antiDNA natifs et chute du complément. On retrouve des cellules LE et on note une légère aggravation de l'albuminurie (700 mg/24h). La biopsie cutanée montre de nombreux infiltrats lymphohistiocytaires et polynucléaires dans le derme superficiel, cette fois sans vascularite et sans lésions de la basale.

A l'immunofluorescence: dépôts granulaires discontinus à la jonction dermo-épidermique d'IgG, IgA, IgM et de C3. Importantes quantités de fibrinogène dans le derme moyen. Pas de dépôts dans les vaisseaux. La maladie réagit bien à un traitement de Prednisone à haute dose, associé à l'azathioprin (Imurel) ou au cyclophosphamide (Endoxan) alternativement (mois pair - mois impair), au sulfate d'hydroxychloroquine (Plaquenil) et à l'acide acétylsalicylique (Enterosarine). Sous ce traitement, diminution progressive de l'éruption qui persiste jusqu'en avril 1978, allant en s'atténuant progressivement. Les lésions persistent le plus longtemps sur le décolleté, les avant-bras et les jambes. Depuis avril 1978, il n'ya plus eu d'éruption et l'état clinique, ainsi que les valeurs de laboratoire, sont restés excellents. Les doses des médicaments ont pu être diminuées.

Cas No 3. - Mme E.A.H. 1946

Antécédents familiaux : on note la présence chez une soeur d'un eczéma au chrome et au nickel, chez sa fille une poussée d'urticairé à l'âge de 4 mois.

Antécédents personnels : on relève une appendicéctomie, une pneumopathie d'origine indéterminée. Deux accouchements en 1972 et 1977 et une fausse couche en 1976 au 3me mois. A noter que le dernier nourrisson est décédé à l'âge de 4 mois des suites d'une herniotomie.

La première poussée d'urticairé est apparue vers l'âge de 15 ans et des récidives se sont manifestées en 1970 et 1975.

Vers fin 1974 est apparu un syndrome de Raynaud, d'abord aux membres supérieurs, puis aux membres inférieurs, suivi deux mois après d'une polyarthrite récidivante, touchant les épaules, les coudes, les poignets, les articulations métacarpophalangiennes, interphalangiennes proximales et interphalangiennes distales, associée à un état fébrile et à des myalgies. La patiente est alors traitée par des corticostéroïdes. Quelques mois après apparaissent des éruptions urticariennes récidivantes, associées parfois à un oedème de Quincke. L'urticairé est aggravée par l'exposition solaire.

Depuis le mois de juillet 1976, perte de cheveux et état dépressif. Plusieurs hospitalisations ont lieu pour investigations. Un essai de sevrage des stéroïdes en juillet 1976 est immédiatement suivi d'une crise polyarticulaire, d'une poussée d'urticairé, d'un état fébrile à 40° et d'une chute spectaculaire des leucocytes, thrombocytes et globules rouges. Le diagnostic de lupus érythémateux disséminé est suspecté lors d'un examen en mars 1976 en raison de la présence d'un syndrome de Raynaud, accompagné d'une VS à 37/67, d'une facteur antinucléaire positif à 1/320 moucheté. Les anticorps antiDNA et la recherche de cellules LE sont négatifs. Le complément est normal.

En novembre 1976, la patiente est réhospitalisée dans un état général réduit, anémique et amaigrie à nouveau avec de l'urticaire. La VS est à 52 mm, le facteur antinucléaire 1/320 moucheté, les anticorps antiDNA natifs 17% (norm. 20%), les immuns complexes circulants (par PEG) 0,250 (norm. inf. à 0,120), augmentation des gammaglobulines. L'histologie d'une lésion urticarienne montre l'image d'une angéite leucocytoclasique à minima dans le derme profond. La patiente est traitée par Cortancyl (20 mg par jour) et Plaquenil (3 cp par jour).

Un bilan effectué en avril 1978 montre : état général satisfaisant quoique asthénique. Etat dépressif. Pas de fièvre, petites adénopathies cervicales banales, signes d'hypercorticisme (hypertrichose temporale et scapulaire, faciès lunaire), alopecie diffuse. Extrémités froides (test d'Allen montre un ralentissement de la recoloration. "Closing phenomenon" reproductible par immersion dans l'eau à 15°, hypersensibilité au froid). Le status articulaire est normal. Sur la peau : papules rouges, prurigineuses, d'une taille de 2mm à 1 cm, durant 2-3 jours, puis changeant de localisation. Localisées sur les membres inférieurs, l'abdomen, la région lombaire, les avant-bras et le visage. Aggravation de l'éruption lors de l'exposition au soleil et lors d'essai de sevrage des corticostéroïdes. Jamais de bulles, ni de vésicules.

Examens paracliniques : VS 25/44, Ht 39%, Hb 12,8%, leucocytes 4'350, thrombocytes 148'000, fer 0,56 mg/l. Electrophorèse sérique normale (discrète augmentation des gammaglobulines), Immunoélectrophorèse : IgG abondantes à 1'530 (norm. 973 ± 379), IgA normales, IgM augmentées à 425 (norm. 141 ± 98). Coombs négatif, agglutinines froides nég., cryoglobulines nég., Latex 1/80, Waaler-Rose nég., CPR nég., ASLO inférieures à 200, BW, VDRL et Pallida nég., cellules LE nég., anticorps antinucléaires 1/160 moucheté, anticorps antiDNA

natifs 3 (norm. 3), dénaturés 21 (norm. 2) Clq binding test 3 (norm. 1), CH50 80 (norm. 100 ± 25), Clq 125, C4 100, C3 110, facteur B 91. Protéinurie 24 h 280 mg.

Recherche d'anticorps antinucléaires par immunofluorescence indirecte (sang du patient) positive à 1/50. Recherche de Foyers négative.

Biopsie : peau normale (Hémalun éosine) : normale. Peau lésée : deux bouchons épidermiques avec quelques lésions de la jonction dermoépidermique. Oedème du derme superficiel. Quelques infiltrations de cellules mononucléées. A l'immunofluorescence : en peau lésée et saine : dépôts modérément importants granulaires d'IgG, d'IgM et de C3 à la jonction dermoépidermique. Impregnation diffuse d'Ig et de fibrinogène en peau lésée.

La patiente quitte le service et continuera le traitement avec Cortancyl 10 mg par jour.

Cas No 4 - Mme C.M. 1940.

Patiente de 38 ans, sans antécédents familiaux et personnels particuliers.

Le lupus débute à l'âge de 20 ans par des polyarthralgies symétriques et migratrices évoluant pendant plusieurs mois et associées à des poussées fébriles à 39°. Un traitement cortisonique est instauré. Le diagnostic est assuré une année plus tard lors d'apparition de lésions érythémato-squameuses en vespertilio avec état fébrile, qui disparaissent avec Cortancyl 15 mg par jour. L'évolution entre 23 et 27 ans est marquée par plusieurs épisodes d'atteinte cérébrale (hémiplégie droite avec aphasie et diplopie) dont il va persister un syndrome pyramidal droit. Il faut également noter l'apparition d'une albuminurie et l'installation d'une glomérulonéphrite membraneuse associée à une néphrite interstitielle et une hypertension artérielle. La VS est accélérée au-dessus de 100 mm, les cellules LE sont positives. Le facteur antinucléaire est positif à 1/100, les anticorps antiDNA sont positifs à 1/1, les anticorps antinucléo-protéines sont positifs à 1/1. Le CH50 est abaissé, de même que la BIC (=C3). Un traitement par Amethopterin (Méthotrexate) doit être arrêté à cause d'une aplasie médullaire et un essai de traitement avec cyclophosphamide (Endoxan) doit être interrompu à cause d'une hématotoxicité. Le traitement d'entretien consiste alors en Prednisone 5 mg par jour, Zyloric 300 mg par jour et Brinerdine 1 cp par jour. Avec ce traitement, la maladie n'a pas évolué entre 1970 et 1978.

En avril 1978, à la suite d'une grippe (?), apparition de placards ortiés avec prurit intense, durant quelques heures à quelques jours, puis s'effaçant pour réapparaître ailleurs, d'une taille de 1 cm. Tendance à la confluence donnant un aspect circiné. Ces placards sont localisés aux membres inférieurs (surtout aux cuisses), aux fesses et au bas-ventre. Après guérison, l'éruption laisse une pigmentation. L'éruption disparaît progressivement dès mi-juin 1978.

Pendant cette éruption, l'état général de la patiente a été conservé et l'état clinique ne s'est pas aggravé, notamment, il n'y a pas d'aggravation de la fonction rénale.

Examens paracliniques : VS 6/19, Ht 43%, leucocytes 7'300, azote uréique 323 mg/l, créatinine 17,7 mg/l, Protéines 63,7 g/l. Electrophorèse sérique normale, immunoélectrophorèse : IgG 1325 mg/l IgA 235, IgM 50.

Clearance à la créatinine 31 cc/min., clearance isotopique 38 cc/min flux plasmatique rénal 174 cc/min., fraction filtrée 22%.

Albuminurie 24h 0,78g (seulement albumines à l'électrophorèse).

Selles normales.

C3 60%. Facteur antinucléaire 1/20 homogène, anticorps antiDNA natifs 3% (norm. 0-2%).

Biopsies cutanées :

histologie normale : épiderme d'aspect un peu papillomateux avec, par places, un infiltrat juste au-dessous de la basale montrant même une tendance à l'exocytose.

Infiltrat perivascularaire lymphohistiocytaire et polynucléaire.

On retrouve également des cellules inflammatoires entre les fibres du collagène, du derme superficiel et moyen. Cette image histologique peut être éventuellement compatible avec un lupus érythémateux disséminé. La coloration au PAS montre une importante condensation de ce matériel au niveau de la basale par endroits même très altérée et, de plus, on peut noter que les capillaires ont une paroi très nettement PAS positive avec un infiltrat inflammatoire lymphocytaire qui les entoure.

Cette biopsie se présente comme un lupus érythémateux gyratus repens.

A l'immunofluorescence directe (Laboratoire Dr Brun) : peau saine : présence d'anticorps IgM. Les anticorps antinucléaires, anti-substances intercellulaires et antiMB sont tous négatifs. Peau malade : anticorps IgM légèrement positifs. Les anticorps antinucléaires, anti ICS et antiMB sont négatifs.

Méthode indirecte : anticorps antinucléaires positifs.

Immunofluorescence (Laboratoire Prof. Cruchaud) : épiderme conservé, normalement kératinisé par places atrophique. Oedème du

derme sans infiltrat cellulaire. Aucun dépôt d'Ig, C3 ou fibri-
noïde dans les vaisseaux ou à la jonction dermoépidermique.

Sous traitement de Prednisone 5 mg par jour, Zyloric 300, lente
régression et guérison en quelques semaines.

DISCUSSION

=====

a) Fréquence de l'urticaire dans le lupus érythémateux disséminé

L'incidence urticarienne est rapportée de la manière suivante dans la littérature :

Estes Christian (18) : 13% de 150 patients, Harvey (30) : 7% de 105 patients, Rothfield (62) : 9,1% de 240 patients, Dubois (15, 16) : 6,9% de 520 patients, Miescher (51) : 16% de 127 patients, Becker (9) : 28% de 57 patients, Kiraly (38) : 10% de 89 patients, Tay (75) 1,6% de 62 patients.

Des cas isolés ont été rapportés : Gold, de Graciansky, Werynska, Przybylska (84), Paver (58), Jansen (34), Kierland (37).

D'autres études cliniques ne font aucune mention de ce genre de manifestations (Montgomery (53), Wong (85), Roy (63), Feely (19), Haserick, Larsen (44), Jessar, Shearn et Pirofsky....).

On peut se demander si l'urticaire est somme toute plus fréquente dans le **lupus érythémateux disséminé** que dans la population normale et si l'association urticaire-lupus érythémateux disséminé n'est pas simplement fortuite. Il existe peu de travaux à ce sujet et les rares données de la littérature ne concordent pas.

A priori on s'attendrait à trouver une haute incidence de troubles allergiques dans le **lupus érythémateux disséminé** vu qu'il s'agit d'une affection chronique nécessitant souvent l'usage prolongé de multiples médicaments et présentant une multiplicité d'anomalies immunologiques.

Sönnichsen (67) insiste sur la haute fréquence des sensibilisations médicamenteuses chez le malade lupique et suggère une origine génétique dans la facilité à stimuler le système immunologique.

Goldman (24) dans son étude, trouve également plus de rhinites allergiques, plus d'urticaire et plus d'allergies médicamenteuses dans le **lupus érythémateux disséminé** que dans le groupe contrôle.

Cependant, Becker (9), dans une série plus importante où il compare 57 cas de lupus érythémateux disséminé, 40 cas de lupus érythémateux disséminé possibles avec 100 cas contrôles, n'arrive pas à démontrer que les patients atteints de lupus érythémateux disséminé ont plus d'allergies médicamenteuses. Par exemple, la pénicilline, agent le plus souvent en cause, intervient dans 15% des allergies dans le groupe de contrôle et dans 11% dans le groupe lupus érythémateux disséminé. Dubois (16) rapporte 7% d'allergies à la pénicilline dans ses 520 cas, Larson (44) 4,5% dans 200 cas et Harvey (30) entre 7 et 8% dans 105 cas. Qu'en est-il de l'urticaire ? Becker (9) montre que cette manifestation cutanée est effectivement plus fréquente dans le lupus érythémateux disséminé, contrairement aux autres allergies, et il rejoint pour cette manifestation la statistique de Dubois (16). Becker montre également que l'origine de l'urticaire dans le groupe lupus érythémateux disséminé reste plus souvent indéterminée que dans le groupe de contrôle où l'on retrouve plus souvent une cause.

Il faut savoir que l'urticaire peut précéder tout autre symptôme et qu'elle peut représenter la manifestation initiale de la maladie. Harvey (30) mentionne que 4% de 105 cas de lupus érythémateux disséminé ont débuté par de l'urticaire. Tay (75) rapporte 1 cas. Delorme et Giraux (13) décrivent le cas d'une patiente dont le lupus érythémateux a commencé par de l'urticaire solaire. On peut rappeler ici que les atteintes cutanées représentent le premier symptôme dans 28% des cas de Harvey (30), 23% dans la série de Dubois (16).

b) Caractéristiques de l'urticaire dans le lupus érythémateux disséminé

L'image clinique de cette urticaire est particulière et se distingue de l'urticaire banale: Kiraly (38, 39), Krebs (41). Les efflorescences sont en général plus petites, elles durent plus longtemps et ne sont pas obligatoirement prurigineuses (elles le sont souvent seulement au départ). Lors de la guérison apparaît volontiers une légère desquamation, éventuellement une hyperpigmentation. L'éruption survient principalement chez des patients déjà sous traitement corticostéroïde et elle ne réagit pas au traitement antihistaminique. Les localisations sont fort diverses et ne montrent pas de prédilection manifeste pour les régions exposées au soleil, quoique l'urticaire puisse être aggravée par l'exposition solaire (cas No 1 et 3). Chez nos patientes, les images cliniques possédaient ces caractéristiques. Les petits éléments retrouvés chez toutes les quatre patientes avaient cependant tendance, par places, à confluer et à donner des images circinées, avec un bord plus érythémateux et un centre plus pâle. L'éruption était prurigineuse chez les quatre patientes. On a pu noter d'autres manifestations cutanées associées à l'urticaire. C'étaient principalement de petites vésicules et des bulles donnant à certaines efflorescences une image d'érythème polymorphe (cas No 2), image souvent retrouvée par Kiraly (38, 39) dans l'évolution de ses cas d'urticaire. En dehors des lésions d'érythème polymorphe, la littérature donne peu de renseignements sur les éruptions pouvant survenir simultanément à l'urticaire.

Nous avons pu noter plusieurs réactions cutanées allergiques: toxidermie érythrodermique et purpurique et de type Stevens-Johnson dans le cas No 1, pigmentations labiales dans le cas No 4.

Signification pronostique de l'urticaire

Plusieurs auteurs ont constaté un lien entre l'apparition d'une urticaire au cours d'un lupus érythémateux disséminé et le pronostic de la maladie lupique. D'abord, de Graciansky (26) en 1956, puis Kiraly (39) ont montré clairement que l'urticaire apparaissait toujours dans le stade aigu de la maladie lupique et était associée à une aggravation de l'état clinique (surtout atteinte rénale) et des valeurs sérologiques (augmentation des anticorps antiDNA, chute du complément).

Qu'en est-il pour nos cas ?

- Cas No 1, l'urticaire était quasiment constante pendant plusieurs années et, pendant toute la durée d'observation, les paramètres biologiques restèrent pathologiques, indiquant une activité continue de la maladie lupique avec aggravation aussi de la fonction rénale.
- Cas No 2, nous avons constaté à chaque poussée d'urticaire une aggravation de la sérologie lupique avec leucopénie et association à d'autres symptômes.
- Cas No 3, l'urticaire n'a été associée qu'à une seule occasion à une poussée de la maladie, lors de l'essai de sevrage à la cortisone.
- Cas No 4, cette patiente n'a pas présenté d'aggravation notable de la maladie lors des éruptions urticariennes, son lupus érythémateux restant calme depuis plusieurs années.

c) Critères de diagnostic

Depuis la publication en 1971 par les rhumatologues de l'American Rheumatism Association (86) des critères préliminaires pour la classification du lupus érythémateux disséminé, on se base volontiers sur ces 14 critères, parmi lesquels six sont des manifestations dermatologiques (érythème facial en vespertilio, lupus discoïde, phénomène de Raynaud, alopecie, photosensibilité, ulcérations orales et nasopharyngées). Le but de cette classification avait moins pour but de faire le diagnostic que de permettre aux rhumatologues de distinguer le lupus érythémateux disséminé avec suffisamment de spécificité de la polyarthrite rhumatoïde et d'autres maladies non rhumatologiques. D'autre part, comme autre inconvénient, cette exclut toutes les autres manifestations cutanées et ne tient nullement compte des techniques modernes de diagnostic (Fries and Siegel) telles que l'immunofluorescence, les anticorps anti-DNA et le complément.

Rabhan (59, 60) propose à la place des 6 critères ci-dessus quatre définitions plus larges et plus satisfaisantes:

1. Lésions cutanées lupiques de n'importe quel type ou de n'importe quelle combinaison, de préférence confirmées par l'histopathologie et/ou par l'immunofluorescence directe.
2. Réactions de photosensibilité avec production de nouvelles lésions lupiques ou avec réactions systémiques toxiques (après exclusion de toute autre cause de photo-dermatite).
3. Alopecie diffuse, en présence d'une exacerbation clinique.
4. Phénomène de Raynaud.

Enfin, il faut rappeler que les critères de Dubois (16) tiennent compte du polymorphisme des lésions cutanées

puisque'ils comprennent dans les critères mineurs une rubrique "lésions cutanées inexplicables".

Ainsi posera-t-on le diagnostic de lupus érythémateux disséminé en présence d'une urticaire lorsque:

a) la clinique est compatible: efflorescences urticariennes particulières, constellation polysymptomatique typique (15, 16, 51). Le diagnostic est difficile à évoquer lorsque l'urticaire est le seul symptôme initial d'une maladie lupique.

b) la sérologie doit être positive:

- Cellules LE: positives dans 75-80% de lupus érythémateux disséminé non traité (33). De faux positifs (toujours à des taux faibles) se trouvent dans 5-27% de cas de polyarthrite rhumatoïde (43), dans 4-53,6% de sclérodermies (43), dans 10-15% de maladies inflammatoires chroniques du foie (hépatite lupique)(33), dans les allergies médicamenteuses et la dermatomyosite.
- Anticorps antinucléaires (ANA):positifs dans 100% de lupus érythémateux disséminé (33). Le diagnostic de lupus devient fort improbable face à des ANA négatifs (seule exception: présence d'une urémie sévère). Les taux d' ANA sont généralement élevés et dépassent 1/100 (43). Des taux élevés sont retrouvés dans d'autres collagénoses telles que la sclérodermie 60% (33). Les ANA peuvent se trouver dans le syndrome de Sjögren, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux chronique, le lupus érythémateux médicamenteux, l'hépatite chronique active, la cirrhose biliaire primitive, la dermatomyosite, le Still avec uvéite, les fibroses cryptogéniques, les alvéolites et l'asbestose. Dans ces cas, le titre d'ANA est généralement bas.

Le titre d'ANA montre une certaine corrélation avec l'activité de la maladie (pas dans la sclérodermie) et il est un meilleur indicateur de l'effet du traitement que

le phénomène LE qui disparaît rapidement sous le traitement corticostéroïde (43). D'après Knopf (40), l'immunofluorescence indirecte est positive (méthode Weller et Coons) dans 100% de lupus érythémateux disséminé. Le dosage quantitatif permet de suivre le degré d'activité de la maladie. Dans le lupus érythémateux, les taux sont généralement supérieurs à 1/100. Des taux inférieurs à 1/100 se retrouvent chez les patients traités par immunosuppresseurs ou dans le lupus érythémateux chronique en voie de dissémination.

Les anticorps antiDNA natifs sont plus spécifiques pour le lupus érythémateux disséminé et ils sont positifs dans 60% des cas de lupus érythémateux disséminé. Ils sont retrouvés beaucoup plus rarement dans d'autres affections (Sjögren, hépatite lupoïde, polyarthrite rhumatoïde) et toujours à des taux bas. Ils sont négatifs dans le lupus érythémateux médicamenteux (drug induced). Ils représentent un bon paramètre de surveillance, en association avec les dosages complémentaires. D'après Appel (4), les anticorps antiDNA représentent un moins bon paramètre de surveillance de l'atteinte rénale que le CH50.

Les anticorps antiDNA dénaturés n'ont pas grande spécificité diagnostique.

A noter qu'il existe d'autres anticorps antinucléaires: anticorps antipolyribonucléotides, antiribonucléoprotéines, antiribosomes et antihistones que l'on retrouve avec des fréquences allant de 10-51% de lupus érythémateux disséminé. Les anticorps ENA (extractable nuclear antigen), formés de protéines et d'acides ribonucléiques, se trouvent souvent associés à des maladies mixtes du collagène (mixed connective tissue disease MCTD), syndrome ressemblant à une sclérodermie possédant des caractéristiques immunes de lupus érythémateux disséminé. Les SM antigènes

(glycoprotéines) sont présentes dans 75% de lupus érythémateux disséminé et sont rares dans d'autres conditions.

- La sérologie syphilitique peut être positive: on rapporte des faux positifs, allant de 11% (33) à 22% (43). Même le FTA-ABS test peut être positif (Kraus). La sérologie peut être positive plusieurs années avant le début de la collagénose.
Une haute incidence de faux positifs existe également dans d'autres maladies auto-immunes (Sjögren, anémie hémolytique auto-immune, thyroïdite de Hashimoto, purpura et polyarthrite rhumatoïde).
- La sérologie rhumatoïde est positive dans un tiers de cas de lupus érythémateux disséminé. Il s'agit principalement d'IgM antiIgG.
- Il y a d'autres anticorps antiorganes: 15% de lupus érythémateux disséminé possèdent des anticorps anti-globules rouges (hémolyse). Autres anticorps: antileucocytes, antithrombocytes, antithyroglobuline, antimuscle (cas de myasthénie grave décrits).
- Le complément: on note une diminution du CH50: un taux très bas, associé à un taux élevé en anticorps antiDNA est pratiquement toujours associé à une néphrite lupique active (Schur et Sandson). Cependant c'est le C4 qui est diminué de la façon la plus constante dans le lupus érythémateux disséminé. La titration hémolytique de C4 serait le guide le plus fiable et l'indicateur le plus sensible pour une néphrite lupique active (Sharp). Appel (4) estime dans son étude de 25 patients que le paramètre le plus fidèle est le CH50 et que sa normalisation est associée

à une stabilisation ou à une diminution de la néphrite lupique. Il préfère le dosage du CH50 à la détermination des composants individuels, estimant que trop de facteurs influencent le taux de ces composants (par ex. degré de synthèse, degré de catabolisme, etc). Cf infra : déficience congénitale en C4.

- c) L'histologie cutanée : les seules lésions typiques du lupus érythémateux disséminé sont représentées par les corpuscules hématoxyphiles, d'ailleurs rarement trouvés, et la dégénérescence fibrinoïde retrouvée dans les diverses collagénoses. En dehors de ces altérations caractéristiques, on voit des images histologiques aspécifiques dont la morphologie dépend du type et de l'ancienneté de la lésion. Les éruptions urticariennes, comme les autres lésions d'allure aiguë, montrent un oedème du derme surtout superficiel, une dilatation des capillaires, une lyse (liquéfaction) de la jonction dermoépidermique, un amincissement de l'épiderme; éventuellement, surtout dans les cas chroniques, on note un épaississement de la "membrane basale" aux colorations PAS et hématoxyline-éosine. Certains auteurs insistent sur la présence possible d'une vascularite angiocytoclasique avec nécrose fibrinoïde des parois et un infiltrat périvasculaire ou isolés de lymphocytes et polynucléaires (38, 39, 74). Kiraly constate la présence de vascularite dans la majorité de ses cas d'urticaire. Il semble acquis que la vascularite dans les petits vaisseaux du derme est d'origine immune à cause de la présence d'immunoglobulines et de complément dans ces lésions (Tuffanelli (77), Tay (75), Tan (74), Baylor...). Panja (56) insiste sur la dilatation des capillaires superficiels et sur l'oedème des parois capillaires du derme superficiel, oedème dont le degré est proportionnel à l'oedème du derme.

d) L'immunofluorescence (IF) : elle est d'une grande utilité diagnostique dans le lupus érythémateux disséminé. Elle montre des dépôts d'immunoglobulines (principalement d'IgG et IgM, mais toutes les principales classes ont été décrites) et de complément (C1, C3, C4, properdine) à la jonction dermoépidermique et, éventuellement périvasculaire (Tan (74), Tuffanelli (79) dans la peau atteinte et dans la peau saine.

Quelle est la fréquence de ces dépôts ?

- Dans la peau atteinte, on retrouve des dépôts dans la grande majorité des cas (étude coopérative (3), 90% d'après Tan (74). L' IF est positive dans les lésions du lupus érythémateux chronique.
- Dans la peau saine exposée (poignet), la fréquence varie entre 50 et 100% des cas et semble hautement spécifique. S. Jablonska, dans sa série de 621 cas de malades divers, ne rapport qu'un résultat positif non spécifique (cas de lymphomatose maligne).
- Les biopsies de peau non exposée sont positives dans à peu près 50% des cas, principalement dans les cas les plus graves avec atteinte rénale. Cet examen possède une valeur pronostique (Lachmann). Noël (54) rapporte dans son étude de 17 cas avec atteinte rénale une corrélation entre la fréquence de dépôts d'immunoglobuline de C3 et C4 dans la jonction dermoépidermique et l'activité de la maladie lupique. Cependant il ne retrouve pas cette correspondance avec l'atteinte rénale (quoiqu'il ne différencie pas les localisations de la biopsie cutanée). En effet, les patients avec des dépôts cutanés d'IgG et d'IgM ont des taux sériques de C3 et C4 plus bas que ceux sans dépôts cutanés. Le dépôt cutané de Clq, quant à lui, présenterait un certain parallélisme avec l'atteinte rénale et sa présence aurait une signification diagnostique, sans toutefois pouvoir remplacer les renseignements fournis par l'histologie et l'IF de la biopsie rénale.

Quel est l'effet des corticoïdes sur l'IF ? Les divers auteurs ne sont pas du même avis : l'IF est atténuée ou même supprimée (Lachmann, Karlbeek, Cormane, Chorzelsky), l'IF n'est pas perturbée (Lachmann, Tuffanelli...). Jablonska pense que la méthode est moins fidèle dans les cas traités, surtout si la dose dépasse 60 mg par jour de prednisone.

Comment est l'IF dans les lésions urticariennes ? D'après "l'étude coopérative (3)", les zones oedémateuses pourraient être négatives. Cependant, elles sont généralement positives en zones exposées. Etant donné que dans le lupus érythémateux disséminé, même la peau saine peut avoir une bande d'IF, il n'est pas possible d'assurer un lien pathogénique entre la lésion urticarienne et le lupus, et la présence d'une IF positive n'exclut pas une urticaire secondaire. Ce même raisonnement est tenu par Jablonska pour les lésions d'érythème polymorphe survenant au cours d'un lupus érythémateux disséminé.

6. A DISTINGUER DE NOUVEAUX SYNDROMES

Les lésions urticariennes dans le cadre d'un lupus érythémateux disséminé doivent être distinguées d'autres syndromes de plus en plus souvent décrits, d'aspect clinique très proche et, semble-t-il, d'étiopathogénie immune. Ces "nouveaux syndromes" se manifestent cliniquement par des épisodes d'urticaire récidivante ou chronique avec ou sans lésions purpuriques, ou par des épisodes d'érythème polymorphe, associés à des atteintes systémiques (arthralgies, douleurs abdominales, adénopathies, glomérulonéphrite souvent modérée). Biologiquement il existe une vitesse de sédimentation accélérée et une hypocomplémentémie. L'histologie révèle une vascularite leucocytoclasique.

Soter (69-72) décrit chez 16 patients, surtout des femmes, des poussées transitoires, mais récidivantes d'urticaire, accompagnées d'arthralgies, parfois d'arthrites, de douleurs abdominales, éventuellement de glomérulonéphrite diffuse et dans la majorité des cas d'une hypocomplémentémie (activation surtout du système classique). La vitesse de sédimentation est augmentée. Les anticorps antiDNA sont négatifs (sauf un cas). Le facteur rhumatoïde est négatif (sauf un cas). La biopsie montre l'existence d'une vascularite, contrairement à l'histologie classique de l'urticaire banale où l'on note avant tout un oedème du derme dans les lésions jeunes et un infiltrat lymphocytaire dans les lésions anciennes.

Feig (20) rapporte un cas d'une femme souffrant d'une urticaire, d'arthralgies migratrices, d'une glomérulonéphrite, d'une hypocomplémentémie (voie classique), et chez laquelle on détecte des dépôts denses dans le rein (Immunoglobuline-complément) et dans la peau, en microscopie électronique.

Mc Duffie (17) rapporte 4 cas (commentés aussi par Mitchell et par Sams (65), ayant tous une hypocomplémentémie, une urticaire accompagnée de lésions purpuriques, une fièvre,

une arthrite, une atteinte gastro-intestinale et une atteinte rénale. Histologiquement on observe une vascularite causée par des dépôts de complexes immuns probables dans la paroi vasculaire. Des complexes immunoglobuline-complément se retrouvent seulement dans un cas. Pourquoi? On évoque la possibilité de l'élimination rapide des complexes par la phagocytose. Cependant, chez tous existent des complexes circulants (Clq binding test, facteur rhumatoïde monoclonal positifs). La nature de l'antigène responsable reste inconnue.

Oishi (55) décrit un cas de "SLE related syndrome" présentant un érythème polymorphe associé à des Clq précipitines de bas poids moléculaire, des anticorps antiRNA, antiDNA et antiviraux multiples.

Sissons décrit 2 cas de lésions maculopapuleuses accompagnées d'une diminution de C3 et d'arthralgies.

Marder (46) rapporte le cas d'une femme ayant une urticaire récidivante, un oedème périorbitaire, des céphalées, un asthme, une conjonctivite, un état fébrile et une hypocomplémentémie. A l'histologie on trouve une vascularite leucocytoclasique. A l'immunofluorescence, présence de dépôts granulaires d'IgG-C3 dans la peau atteinte, d'IgG dans la peau saine. Dans le sang, présence d'une Clq précipitine de nature chimique chimique indéterminée.

Agnello (1) rapporte le cas d'un érythème polymorphe associé à une hypocomplémentémie et une Clq précipitine de bas poids moléculaire dont la nature est inconnue, mais pourrait représenter des produits dérivés de virus ou de bactéries. Il décrit également 3 cas de syndromes "SLE-like" accompagnés d'arthralgies, d'oedème angioneurotique et de légère néphrite avec hypocomplémentémie.

Tuffanelli (77) découvre chez 5 patients souffrant d'urticaire réfractaire une hypocomplémentémie et une vascularite nécrosante. Tous avaient des cellules LE, des anticorps antiDNA, RNA et ENA négatifs. Trois avaient des dépôts d'IgG et de C3 à la jonction dermoépidermique et deux présentaient des dépôts de complexes immuns dans les biopsies rénales. Il admet l'existence d'une maladie à complexes immuns non lupiques pour ces cas.

D'autres auteurs ont rapporté d'autres cas : cf Mathison, Arroyave (48)...

Il existe donc bien, pour résumer, une maladie proche du lupus érythémateux disséminé, se manifestant par une symptomatologie systémique, une vascularite et des éruptions cutanées souvent urticariennes, parfois sous forme d'un érythème polymorphe ou d'un érythème en vespertilio ("SLE-like"). Il s'agit très certainement d'une maladie à complexes immuns. Quoique la nature précise de l'agent responsable de l'activation du système immunitaire reste inconnue, il existe néanmoins toute une série d'arguments en faveur d'une étiologie immunitaire : l'hypocomplémentémie (6, 17, 20, 65, 72), la présence de cryoglobulines dans certains cas, la présence de Clq précipitines (1, 17, 46, 55, 83), dépôts denses au microscope électronique dans les tissus lésés et dans les parois vasculaires, dépôts de complexes immuns dans les tissus (82) dans les vaisseaux (22, 79) et dans les glomérules rénaux (17,55), élaboration de facteurs chimiotactiques pour polynucléaires, cas d'urticaire en association avec des hépatites virales, la présence de composants IgG et complément dans les lésions cutanées causées par injection intradermique de serum de patients atteints. Certains expliquent la difficulté de détecter l'antigène et parfois les complexes immuns eux-même par la grande rapidité de l'élimination des complexes (Cream) (17).

7. DEFICIENCE HEREDITAIRE EN C4 ?

=====

Le cas de la seconde patiente nous a posé un problème supplémentaire, celui d'un éventuel déficit héréditaire en C4. En effet, des dosages successifs nous ont donné des valeurs constamment basses variant entre 15% et 40% (cf tableau). Un dosage du C4 chez un frère a montré une valeur à la limite inférieure de la norme.

Le taux du complément est généralement abaissé dans le lupus érythémateux disséminé et ce sont plus particulièrement les premières fractions Clq, C2, C4 et C3 qui sont touchées (Kohler, Bense, Gewurz, Pickering..). Le composant complémentaire abaissé de façon la plus fidèle dans le lupus est le C4, les taux de Clq, C3, C9 et C3 proactivateur étant plus variables. Le C4 bas peut être observé chez des patients présentant un C3 et un CH50 normal. En dehors des poussées évolutives, les taux des différents composants ont tendance à se normaliser sauf celui de C4 qui reste abaissé de façon prolongée (Ruddy, Everson, Schur). Un taux bas de C4 peut indiquer une activité "occulte" de la maladie même en présence de taux de C3 et CH50 normaux(25).

Il faut aussi tenir compte du fait qu'un taux bas sérique de l'un des composants peut résulter soit d'une insuffisance de **synthèse**, soit d'un hypercatabolisme, soit de la combinaison de ces facteurs, et il va de soi qu'un taux normal n'exclut pas un degré anormal de catabolisme (consommation périphérique). En général, le degré de catabolisme des composants C3 et C4 est élevé dans le lupus érythémateux disséminé et le taux sérique est soit abaissé, soit normal (augmentation de la synthèse). Le taux de synthèse est très variable. Il est souvent diminué lorsque les composants sont bas (mécanisme de feed back négatif).

Le métabolisme des composants ne serait pas influencé par le traitement corticoïde.

Ces dernières années ont été décrits des cas de syndrome lupique ou de maladies du collagène où le complément serait abaissé non pas par sa consommation périphérique (pas d'augmentation du C3d!), mais par une anomalie soit fonctionnelle primitive soit de synthèse d'origine vraisemblablement héréditaire (35,49,61). Effectivement, le serum de ces individus présente une absence complète d'une fraction, le plus souvent C2, avec un CH50 également nul. Cet abaissement se retrouve chez les collatéraux de façon plus ou moins prononcée, selon qu'il s'agit d'une déficience homo- ou hétérozygote. Certains ont pu récemment démontrer l'existence d'une liaison génétique entre le déficit de C2, C4 et éventuellement C8 et le complexe majeur d'histocompatibilité (le locus structural C4 serait localisé près des loci HLA-B et Bf du chromosome 6 (76).

Plusieurs cas de déficit héréditaire en C4 ont été décrits chez l'animal (Arroyave) et chez l'homme. Toriso et coll. décrivent un tel déficit chez un sujet japonais. Schaller (66) décrit un cas de lupus érythémateux disséminé sévère chez un jeune garçon associé à une déficience héréditaire totale en C4. Hauptmann, Grosshans et Heid (31) rapportent le cas d'une jeune femme présentant une absence complète de C4 et un tableau clinique compatible avec un lupus érythémateux disséminé (sérologie lupique cependant négative). Les études de la famille montrent que le déficit est héréditaire (autosomal récessif) et qu'il y a une association entre l'absence de C4 et l'haplotype HLA A2, Bw40, Cw3 et Bf5. Ochs démontre également une association entre la déficience en C4 et le système HLA dans une autre famille.

De nombreuses autres déficiences d'autres composants complémentaires ont été décrits. Beaucoup de ces cas étaient atteints de lupus ou de syndromes "lupus-like" mais aussi d'autres affections telles que des maladies rhumatismales, des atteintes rénales etc.... Ce sont surtout les déficien-

ces en C2 (12,14,73) qui sont le plus souvent associées à des maladies mésoenchymateuses et vasculaires. On a également décrit quelques cas avec des infections répétées. Il est en effet bien connu que l'activation de la voie classique fixe avec plus d'efficacité que celle de la voie alterne le C3 sur la bactérie (pneumocoque, colibacille, staphylocoque, Zymosan) et déclenche ainsi la phagocytose par les neutrophiles. Miller (52) démontre que le complément réduit l'activité phlogistique des complexes Ag-Ac, complexes qui déclenchent le relâchement de puissants médiateurs de l'inflammation en se fixant sur les plaquettes et les leucocytes. Les états hypocomplémentaires aggraveraient la tendance des complexes à s'agglutiner sur les surfaces cellulaires. Il existe probablement des mécanismes supplémentaires non identifiés pour expliquer que certains cas avec déficit complet en C2 ne présentent pas d'infections à répétition.

Ces découvertes récentes montrent que le complexe majeur d'histocompatibilité contrôle à la fois la synthèse d'antigènes cellulaires intervenant dans les réactions immunologiques à médiation cellulaire et la synthèse, ou la spécificité, d'antigènes sériques impliqués dans des réactions immunologiques humérales complémentaires. Ces observations permettent d'envisager un rôle plus important que prévu du système du complément dans la réponse immune comme l'attestent notamment le fait que les déficits héréditaires en complément chez l'homme sont associés le plus souvent à des états pathologiques de nature immunitaire (glomérulonéphrite, lupus érythémateux, syndromes lupiques dermatomyosite, purpura rhumatoïde, polyarthrite rhumatoïde (31).

Qu'en est-t-il de notre cas? Les taux bas observés de C4 sont-ils d'origine héréditaire? Pour l'instant, il faut admettre que son lupus n'est pas encore entièrement stabilisé et que la consommation périphérique en C4 se pour-

suit. D'ailleurs, la discrète diminution du CH50 et la modeste présence de C3d parlent dans ce sens. (cf tableau). Le dosage du C4 fait chez le frère était normal. Avant de pratiquer d'emblée les dosages des différents composants sériques dans la parenté, il est souhaitable de suivre pendant un certain temps encore l'évolution autant clinique que biologique de notre patiente.

Cas n° 2	janvier 1977	août 1977	novembre 1977	janvier 1978	février 1978	mars 1978	mai 1978	juin 1978	juillet 1978	août 1978
vitesse de séd.	58	30	74	74	24	10	9	13	16	18
hématocrite (%)	47	38	27	33	35	39	40	38	36	36
hémoglobine g%	16	12	8	10	12	12	13	13	12	12
leucocytes	2900	2400	2000	3700	5500	5100	9950	2350	2450	3500
thrombocytes 10 ³	150 x	112	118	41	343	182	197	194	115	159
créatinine	7,6	5,9	6,5	15,9	5,5	5,9	6,6	6,6	9,6	5,5
protéines sér.	70,9	67	65	64		69		68	70	71
prot. urin. 24h	340	198	1620	1700	600	120	60	120		225
facteur antinucl.	1/320	1/80	1/60	1/320	1/20	1/20	0	0	0	0
Ac antiDNA matifs	67%	74	70	57	13	19	29	6	0	14
CH50 (no36-52) +	16	9	6	18	30	26				
CH50 (100 ⁺ 25)*	73		16			57		62	60	49
C3 (+) / C3(*)	-/32	23/ -	27/28	46/-	70/-	80/57		- / 75	-/58	-/ 56
C4 (+) / C4(*)	-/25	/-	/15	21/-	29/-	/27		- / 41	-/20	-/27
Clq (*) C3d (*)	12/-	-/-	26/-	-/-	-/-	61/10		94/19	78/ 8	67/17
Clq binding test	75		40	17		2		2		

* methode du laboratoire du Prof. Miescher (Hôpital cantonal- hématologie Genève)

+ " " Prof. Cruchaud (" " - immunologie ").

Valeurs normales

CH50*: 100 ± 25

CH50+: 36- 52 U

C3* : 100 ± 32

C3⁺: serum 67 - 133 %, plasma 70 - 130 %.

C4* : 100 ± 52

C4⁺: 24,6 ± 15,2 mg %

Clq* : 100 ± 46

C3d* : négatif

CONCLUSIONS

=====

L'urticaire chronique peut être la manifestation d'une maladie à complexes immuns (17, 79) et peut accompagner un lupus érythémateux disséminé. L'étiologie immune de l'urticaire n'est pas démontrée mais peut être suspectée par la présence de dépôts de complexes immunoglobulines-complément dans les parois vasculaires (inconstant) à l'immunofluorescence. L'urticaire lupique se distingue généralement de l'urticaire banale par la durée souvent plus longue de l'efflorescence, par l'association après un certain temps à des lésions d'érythème polymorphe, par l'apparition fréquente d'une légère desquamation ou d'une hyperpigmentation dans le processus de guérison (41), par l'apparition presque exclusivement chez des patients sous traitement corticoïde (39). Elle peut être le signe d'une aggravation de la maladie lupique par augmentation des complexes circulants fixant le complément (26, 39).

Des difficultés notoires apparaissent lorsqu'il s'agit de distinguer "l'urticaire lupique" de l'association fortuite urticaire- Lupus érythémateux disséminé. Les examens paracliniques ne permettent souvent pas de trancher. Ces difficultés existent au même degré lors de l'apparition simultanée de maladies bulleuses (pemphigoïde bulleuse, dermatite herpétiforme, érythème polymorphe) et de lupus (50).

Le mécanisme pathogénique de l'efflorescence urticarienne n'est pas élucidé. La lésion peut être déclenchée par les anaphylatoxines C3a et C5a. L'activation du complément se fait probablement par des complexes immuns circulants fixant le complément. Les C3a et C5a libèrent l'histamine des mastocytes, contractent la musculature lisse et produisent des variations de la perméabilité capillaire. Ces fractions sont également capables de provoquer la libéra-

tion d'enzymes lysosomiaux des leucocytes polynucléaires. Le système complémentaire pourrait être activé par la voie classique comme par la voie alterne (5, 7). Certains cas présentant une maladie autoimmune associée à de l'urticaire ont montré une activation complémentaire par l'intermédiaire uniquement de la voie alterne.

Cependant ce mécanisme n'est pas prouvé. On sait que les anaphylatoxines sont normalement inactivées rapidement dans le plasma par un inactivateur alpha globuline extrêmement puissant qui empêche leur activité anaphylatoxique in vivo (25, 48). Comme autre mécanisme pathogénique susceptible d'intervenir dans la genèse d'une urticaire chronique, certains auteurs (10, 36) insistent sur la mise en activation du système kallikréine-kinine plutôt que sur celle du système complémentaire. L'intervention de réagines (IgE, IgG4) ne semble pas être prépondérante.

Il est intéressant de rapporter l'association d'érythème ortié (avec tendance à décrire de grandes plaques circinées en cocarde) de douleurs osseuses, de fièvre au long cours, d'adénomégalie et de macroglobulinémie primitive décrite par Barrière-Schnitzler-Moulin et Grolleau (8) chez cinq patients. Ces cas permettent, une fois encore, d'insister sur l'existence possible d'une maladie systémique simultanément à l'éruption ortiée, ce symptôme cutané apparemment bien banal.

*

*

*

BIBLIOGRAPHIE

=====

1. Agnello V. and al.
Hereditary C2 deficiency in systemic lupus erythematosus and acquired complement abnormalities in a unusual SLE-related syndrome.
Birth Defects XI, 312-317, 1975.
2. Alarcon S.D.
The necrotizing vasculitides. A new pathogenetic classification.
Med. Clin. of N.A. 61, 241-260, 1977.
3. Cooperative Study
Uses for immunofluorescence tests of skin and sera.
Arch. of Derm. 111, 371-381, 1975.
4. Appel A.E. and al.
The effect of normalization of serum complement and antiDNA antibodies on the course of lupus nephritis. A two year prospective study.
Am. J. of Med. 64, 274-283, 1978.
5. Arroyave C.M., Wilson M.R., Tan E.M.
Serum factors activating the alternative complement pathway in autoimmune disease.
J. of Immunol. 116, 821 - 826, 1976
6. Sissons J.G.P., Peters D.K., Williams D., Boulton-Jones J.M., Goldsmith H.J.
Skin lesions, angiooedema and hypocomplementaemia.
Lancet 2, 1350-1352, 1974.

7. Ballow M., Ward G.W., Gershwin M.E., Day N.K.

C1 bypass complement activation pathway in patients with chronic urticaria and angiooedema.

Lancet 1, 248-250, 1975.

Barrière et coll.

Lésions urticariennes chroniques et macroglobulinémie.

Sem. Hôp. Paris 52 (no 4), 221-227, 1976.

Becker L.C.

Allergy in systemic lupus erythematosus.

Hopkins Med. J. 133, 38-44, 1973.

Berrens L., and al.

Complement component profiles in urticaria, dermatitis herpetiformis and alopecia areata.

Brit. J. of Derm. 95, 145-152, 1976.

Braverman I.M.

Cutaneous signs of systemic disease.

Medical Times 105 (no6), 82-95, 1977

Day N., and al.

C2 Deficiency development of lupus erythematosus.

J. of Clin. Invest. 52, 1601-1607, 1973.

Delorme P., Giroux J.M.

Solar urticaria as the presenting manifestation of systemic lupus erythematosus.

Canada Med. Ass. J. 95, 539-542, 1966.

Douglass M.C., Lamberg S.I., Lorincz A.L., Good R.A., Day N.K.

Lupus erythematosus-like syndrome with a familiar defect of C2.

Arch. Derm. 112, 671-674, 1976.

15. Dubois E.L., Tuffanelli D.L.
Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus.
JAMA 190, 104-111, 1964.
16. Dubois E.L.
Lupus erythematosus
University of Southern California Press. Second ed.
1976.
17. Mc Duffie F.C. and al.
Hypocomplementaemia with cutaneous vasculitis and arthritis.
Mayo Clin. Proc. 48, 340-348, 1973.
18. Estes D.C., Christian C.L.
The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis.
Medicine 50, 85-95, 1971.
19. Feely R.H.
Skin manifestations in systemic lupus erythematosus.
Irish J. of Med. Sci. 145, 253-259, 1976.
20. Feig P.U., and al.
Vasculitis with urticaria, hypocomplementaemia and multiple system involvement.
JAMA 236, 2065-2068, 1976.
21. Fries J.F.
The clinical aspects of systemic lupus erythematosus.
Med. Clin. of N.A. 61 (nr 2), 229-239, 1977.

22. Geha R.S., and al.
Skin lesions, angio-oedema, eosinophilia, and hypo-complementaemia.
J. of Pediatrics 89, 724-727, 1976.
23. Gold S.C.
An unusual papular eruption associated with lupus erythematosus.
Brit. J. of Derm. 66, 429-433, 1954.
24. Goldman J.A. and al.
Allergy in systemic lupus erythematosus. IgE levels and reaginic phenomenon.
Arthritis and Rheumatism 19, 669-676, 1976.
25. Goldstein I.M.
Clinical applications of complement measurements in rheumatic diseases.
Amer. J. of Med. Sci. 269, 173-182, 1975.
26. De Graciansky P. et coll.
Eruption papuleuse du dos au cours d'un lupus erythémateux. Alterations de la substance fondamentale.
Ann. de Derm. 83, 636-644, 1956.
27. Grant J.A. and al.
Complement mediated release of histamine from human leucocytes.
J. of Immun. 114, 1101-1106, 1975.
28. Grupper c., Marc el G.A.U.
Manifestations cliniques dermatologiques de lupus erythémateux
Acquisitions médicales récentes 145-165, 1966.

29. Handel D.W.
Necrotizing vasculitis.
Arch. of Derm. 111, 847-852, 1975.
30. Harvey A.M. and al.
Systemic lupus erythematosus. Review of the literature and clinical analysis of 138 cases.
Medicine (Baltimore) 33, 291-437, 1954.
31. Hauptmann G., Grosshans E., Heid E.
Lupus erythémateux aigus et déficits héréditaires en complément. A propos d'un cas par déficit complet en C4.
Ann. de Derm. et de Syphil. 101, 479-496, 1974.
32. Hauptmann G. et coll.
Etude génétique du déficit en C4. Liaison avec le complexe majeur d'histocompatibilité.
Ann. de Derm. et de Syphil. 103, 304-306, 1976.
33. Jablonska S., Chorzelski T.P.
Lupus erythémateux. Immunological aspects of skin diseases.
Edited by Dr.L.Fry and Dr. PP. Seals, 1974, 66 et suiv.
34. Jansen L.H.
Urticaria bij lupus erythematoses.
Nederlands tijdschrift voor Geneeskunde 26, 2160-2165, 1967.
35. Jersild C., Rubinstein P. Day N.
The HLA system and inherited deficiencies of the complement system.
Transplant Rev. 32, 44-71, 1976.

36. Juhlin L., Michaëlson G.
Vascular reactions in urticaria.
Brit. J. of Derm. 82 suppl. 5, 66- 73, 1970.
37. Kierland R.R.
Urticaria- erythema as presenting sign of systemic disease.
Japanese J. of Derm. 78, 50-54, 1968.
38. Kiraly K., Fülöp E.
Allergische Vaskulitis.
Derm. Monatsschr. 163, H2 94-104, 1977.
39. Kiraly K., Kramer M., Horvath H.
Die prognostische Bedeutung der Urticaria als Begleit-
erscheinung des viszeralen Lupus erythematosus.
Hautarzt Supplementum II, 28, 226-228, 1977.
40. Knopf B., Koch H.J.
Beitrag zur klinischen Klassifikation des Lupus ery-
thematosus.
Derm. Monatsschr. 161, 573-581, 1975.
41. Krebs A., Roduner J.
Urticaria: neuere Erkenntnisse zu Pathogenese, Diagnose,
und Therapie.
Schweiz. Med. Wschr. 37, 1277-1286, 1977.
42. Lachmann P.J.
Complement deficiencies.
Brit. J. of Derm. 92, 593-594, 1975

43. Lachmann P.J., Hughes G.R.V.
Systemic lupus erythematosus. Clinicals aspects of immunology. 3 Edition.
Blackwell, Oxford-London-Edinbourg- Melbourne. 1115-1145, 1975.
44. Larsen D.L.
Systemic lupus erythematosus.
Little Brown and Compagny Boston 1961.
45. Laurell A.B. and al.
Complement components in hereditary angio-oedema and chronic urticaria.
Int. Arch. Allerg. Appl. Immun. 49, 86-88, 1975.
46. Marder R.J.
Clq deficiency associated with urticarial-like lesions and cutaneous vasculitis.
Amer. J. of Med. 61, 560-565, 1976.
47. Mathews K.P.
A current view of urticaria.
Med. Clin. of N. A. 58, 185-205, 1974.
48. Mathison D.A., Arroyave C.M. and al.
Hypocomplementaemia in chronic idiopathic urticaria.
Ann. of Int. Med. 86, 534-538, 1977.
49. Moncada B. and al.
Lupus erythematosus-like syndrome with a familial defect of complement.
New Engl. J. Med. 286, 689-693, 1972.

50. Meyer A.
Diagnostische Probleme beim gleichzeitigen Auftreten
von bullösen Dermatosen und Lupus erythematosus vis-
ceralis.
Dermatologica 153, 57-64, 1976.
51. Miescher P.
Systemic lupus erythematosus.
Textbook of Immunopathology. Second Edition. 1976.
963-1001.
52. Miller G.W.
Complement as a regulator of interaction between im-
mune-complexes and cell membranes.
J. of Immun. 113, 464-469, 1974.
53. Montgomery H., Mc Creight W.G.
Disseminate lupus erythematosus.
Arch. of Derm. 60, 356-372, 1949.
54. Noel L.H., Droz D., Rothfield N.F.
Clinical and serological significance of cutaneous
deposits of immunoglobins, C3 and Clq in systemic
lupus erythematosus patients with nephritis.
Clin. Immun. and Immunopath. 10, 381-388, 1978.
55. Oishi M. and al.
A case of unusual systemic lupus erythematosus rela-
ted syndrom characterized by erythema multiforme,
angioneurotic oedema, marked hypocomplementaemia and
Clq precipitins of the slow molecular weight type.
Arch. All. appl. Immunol. 50, 463-472, 1976.

56. Panja R.K. and al.
Vascular changes in the cutaneous lesions of
lupus erythematosus and scleroderma.
Brit. J. of Derm. 78, 34-42, 1966.
57. Pautrier L.M.
Nouvelle pratique dermatologique publiée par
MM. Darier, Sabouraud Gougerot, Milian, Pautrier,
Ravant, Sezary, Clément, Simon.
Masson et Cie. Tome III, 1936.
58. Paver W.K.
Discoid and subacute lupus erythematosus asso-
ciated with urticaria.
Australas J. of Derm. 12, 113-114, 1971.
59. Ranhan N.B., Minkin W.
Criteria for systemic lupus erythematosus.
Arch. of Derm. 110, 807, 1974,
60. Rabhan N.B., Minkin W.
Criteria for classification of systemic lupus
erythematosus.
JAMA 231, 846, 1975.
61. Ray Th., Wuepper K.D.
Inherited Deficiencies of complement in man.
Internat. J. of Derm. 16, 775-792, 1977.
62. Rothfield N., Mc Cluskey R.T., Baldwin D.S.
Renal disease in systemic lupus erythematosus.
New Engl. J. Med. 269, 537, 1963.

63. Roy R.N., Gupta B.
Observations on 80 cases of systemic lupus erythematosus.
Indian J. of Derm. 1, 24-30, 1969.
64. Rynes R.I. and al.
Genetic deficiency of the second component of complement associated with systemic lupus erythematosus.
Am. J. of Med. 63, 279-288, 1977.
65. Sams W.M.
Hypocomplementaemia with cutaneous vasculitis and arthritis. A new syndrom.
Arch. Derm. 110, 290, 1974.
66. Schaller J.G.
Severe systemic lupus erythematosus with nephritis in a boy with deficiency of C4.
Arthritis and Rheumatism 20, 1519-1525, 1977.
67. Sönnichsen N.
Arzneimittelsensibilisierung bei lupus erythematosus.
Allergie und Asthma 13, 215-220, 1967.
68. Sönnichsen N.
Diagnostische Kriterien des lupus erythematosus unter besonderer Berücksichtigung der Hautveränderungen.
Derm. Monatsschr. 157, 14-26, 1971.
69. Soter N.A. and al.
The complement system in necrotizing angitis of the skin. Analysis of complement component activities in serum of patients with concomitant collagen-vascular diseases.
J. of Invest. Derm. 63, 219-229, 1974.

70. Soter N.A.
Chronic urticaria as manifestation of necrotizing venulitis.
New Engl. J. Med. 25, 1440-1442, 1977.
71. Soter N.A.
Clinical presentations and mechanisms of necrotizing angiitis of the skin.
J. of Invest. Derm. 67, 354-359, 1976.
72. Soter N.A.
Urticaria and arthralgias as manifestations of necrotizing angiitis.
J. of Invest. Derm. 63, 485-490, 1974.
73. Stern R. and al.
Hereditary C2 deficiency.
Arthritis and Rheumatism 19, 517-522, 1976.
74. Tan E.M.
Immunopathology and pathogenesis of cutaneous involvement in systemic lupus erythematosus.
J. of Invest. Derm. 67, 360-365, 1976.
75. Tay C.H.
Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus.
Australas J. of Derm. 11, 30-41, 1970.
76. Teisberg P. and al.
The genetic polymorphism of the fourth component of complement. Methodological aspects and a presentation of linkage and association data relevant to its localisation in the HLA region.
J. of Experim. Med. 146, 1380-1389, 1977.

77. Tuffanelli D.L. and al.
Dermal - epidermal junction in lupus erythematosus.
Arch. of Derm. 99, 652-662, 1969.
78. Tuffanelli D.L, Dubois E.L.
Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus.
Arch. of Derm. 90, 377-386, 1964.
79. Tuffanelli D.L.
Cutaneous immunopathology: recent observations.
J. of Invest. Derm. 65, 143-153, 1975.
80. Tuffanelli D.L.
Lupus erythematosus.
Arch. of Derm. 106, 553-566, 1972.
81. Tuffanelli D.L., Leeper R.W.
The skin in lupus erythematosus.
Medical Times 94, 549-559, 1966.
82. Verrier-Jones J. and al.
Necrotizing vasculitis: a circulating immune complex producing inflammatory skin lesions.
Brit. J. of Derm. 94, 123-130, 1976.
83. Wara D.W. and al.
Persistent Clq deficiency in a patient with systemic lupus erythematosus-like syndrome.
J. Pediatrics 86, 743-745, 1975.

84. Werynska-Przybylska J.

"A case of systemic lupus erythematosus manifesting
as a recurrent Quincke's oedema and hypersensitivity
rash" (Pol.)

Reumatologia T VII 4, 365-367, 1969.

85. Wong K.O.

Systemic lupus erythematosus: a report of forty-five
cases with unusual clinical and immunological features.

Brit. J. of Derm. 81, 186-190, 1969.

* * * * *

* * *

*

